

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Experimentelle Untersuchungen über Eiweißbindung sowie Resorption von Dexamethason-Isonikotinsäureester nach inhalativer und rektaler Applikation

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Christa Sauerbrey

1965

Dekan: Professor Dr. med. W.-D. Keidel

Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 3. 1965



Sonderdruck aus:

» **ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG** «

» **DRUG RESEARCH** «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **16**, 667—670 (1966)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

*Aus der
Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg;
Direktor: Professor Dr. med. N. Henning*

**Experimentelle Untersuchungen
über Eiweißbindung sowie Resorption
von Dexamethason-Isonicotinsäureester
nach inhalativer und rectaler Applikation**

Von

F. Weist, L. Zicha, F. Wolf und Ch. Sauerbrey



Digitized by the Internet Archive
in 2026



*Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg;
Direktor: Professor Dr. med. N. Henning*

Experimentelle Untersuchungen über Eiweißbindung sowie Resorption von Dexamethason-Isonicotinsäureester nach inhalativer und rectaler Applikation*)

Von F. Weist, L. Zicha, F. Wolf
und Ch. Sauerbrey

Die Wahl des jeweiligen Esters hat für die Resorption, den Stoffwechsel und insbesondere die Verweildauer eines Glucocorticoids im Organismus und damit für seine Wirkungsdauer eine besondere Bedeutung erlangt. So war es möglich geworden, den Wirkungseintritt durch eine Na-hemisuccinat-, Phosphat- oder Diaethylaminacetat-Veresterung am C₂₁ des Steroidringes zu beschleunigen. Gleichzeitig wurde dadurch die Wirkungsdauer verkürzt. Andererseits gelang es mittels einer Koppelung mit Acetat-, Trimethylacetat- bzw. Butyl- und anderen, insbesondere längeren Alkylresten, die Wirkungsdauer von Glucocorticoiden zu verlängern [10, 20—24]. Für bestimmte Applikationsformen, etwa in der Dermatologie, konnte außerdem die Resorptionsfähigkeit durch eine bestimmte Salbengrundlage verändert werden. Bei der lokalen parenteralen Applikation spielt ferner, insbesondere neben der Kristallgröße dieser Steroidgruppe, auch der Lösungsvermittler für die Resorption eine wesentliche Rolle.

Neben der Substitution am Steroidring und Variationen der Säurekomponenten des Esters konnte während der letzten Jahre bezüglich der Applikationsweise von Glucocorticoiden schließlich insofern ein gewisser Fortschritt verzeichnet werden, als einerseits die rectale Anwendung einzelner Derivate zu einer Verminderung der allgemeinen Nebenwirkungen geführt [Übersicht siehe bei 10, 22] und die inhalative Therapie des Asthma bronchiale durch Glucocorticoide an Bedeutung gewonnen hat [1—9, 16—18].

Es tauchte nun die Frage auf, inwieweit Glucocorticoide bei lokaler inhalativer Anwendung resorbiert werden können, und ob sich bezüglich der Resorption ähnliche Relationen zwischen einzelnen Glucocorticoideestern feststellen lassen, wie etwa nach parente-

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

raler, rectaler oder oraler Gabe. Zu diesem Zwecke sollte im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen geprüft werden, inwieweit Dexamethason als C_{21} -freier Alkohol und als Dexamethason-Isonicotinsäureester (im folgenden auch als HE 111 bezeichnet; pharmakologische Tests siehe [4b])

1. nach inhalativer und rectaler Applikation zu unterschiedlichen Effekten auf die Eosinophilenreaktion bei Testkollektiven eines nicht ausgewählten Patientengutes führen,
2. ob eine Resorption von HE 111 nach rectaler Applikation mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) nachgewiesen werden kann, und schließlich
3. welche Transcortinbindung C^{14} -markierter Dexamethason-Isonicotinsäureester besitzt und in welchen Dosen er sich aus seiner eventuellen Eiweißbindung durch Cortisol, Dexamethason C_{21} -freien Alkohol sowie nicht markiertem HE 111 verdrängen läßt.

Methodik

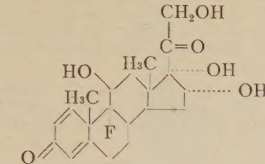
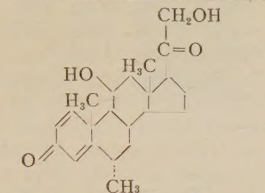
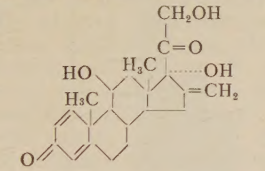
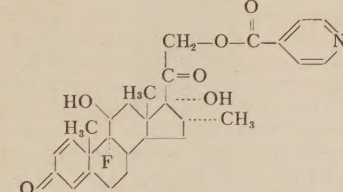
Die Zählung der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut erfolgte in der Fuchs-Rosenthal-Kammer. Jeweils nüchtern um 7 Uhr morgens, sowie 4, 8, teilweise auch 12 und 24 h nach Applikation des Medikamentes fanden die Kontrollen der Eosinophilen statt. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Tab. 1 enthält die geprüften Glucocorticoide, ihre Applikationsweise, sowie die angewendeten Dosen.

Zur Klärung der Frage, ob in vitro Umsetzungen von Dexamethason-Isonicotinsäureester in verschiedenen Körperflüssigkeiten stattfinden, sowie zur Untersuchung bisher noch nicht geklärter Stoffwechselprobleme dieses Esters schien uns die Dünnschichtchromatographie, die wir bereits früher zum Nachweis kleinster Steroidmengen benutzten [Literaturübersicht siehe bei 10], am besten geeignet. Es kam hierbei die Standardmethode nach S t a h l zur Anwendung [11–15].

Zu je 5 ml Galle, Magensaft, Urin und Plasma wurden 1,5 mg HE 111 zugesetzt und jeweils 25, 50, und 100 mm³ der einzelnen Proben auf 20 cm Dünnschichtchromatographie-Platten, die mit Kieselgel-G beschichtet waren, aufgetragen. Die Bebrütung der biologischen Flüssigkeiten erfolgte bei 37° C. Weitere Auftragungen wurden nach 1, 3, 6 und 24 h vorgenommen. Bei einer Laufstrecke von 15 cm kamen als Steigmittel Methanol-Tetrachlorkohlenstoff 15:85, sowie Chloroform:Aceton:Eisessig = 70:20:10 zur Anwendung. Zur Anfärbung hatte sich von insgesamt 28 getesteten Farbreaktionen jene mit 40% H_3PO_4 als beste erwiesen. Als Reinsubstanzen ließen sich hierbei noch Mengen von 1 µg Dexamethason-Isonicotinsäureester bzw. 0,1–0,2 µg Dexamethason als C_{21} -freier Alkohol im filtrierten UV-Licht (360 mµ) nachweisen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden HE 111 als Reinsubstanz, ferner aus einem Dosier-Aerosol (Spezialanfertigung) und Dexamethason als freier Alkohol dünn-schichtchromatographisch vergleichend untersucht. Als Steigmittelgemisch wurde hier $CHCl_3$: CH_3COCH_3 : CH_3COOH = 7:2:1 und als Färbereagens 40%ige H_3PO_4 verwendet. Des weiteren wurde der Versuch unternommen, nach einer einmaligen rectalen Gabe von 37,5 mg HE 111, den un-

Tab. 1

Chemische Bezeichnung	Dosis und Applikationsweise
 9α-Fluor-16α-hydroxyprednisolon	20 mg rectal
 6α-Methylprednisolon	4 bzw. 8 mg oral
 16-Methylenprednisolon	12 mg oral
 Pyridin-4-carbonsäure-dexamethason-21-ester (HE 111)	25 mg rectal

veränderten Dexamethason-Isonicotinsäureester oder auftretende Stoffwechselprodukte direkt aus dem Harn zu isolieren, bzw. aus dem Urin mittels 1,2-Dichloräthan zu extrahieren. Der Extrakt wurde hierbei im Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt, mit $C_2H_4Cl_2$ aufgenommen und dünnschichtchromatographisch aufgetrennt.

In unseren Versuchen gelangte weiterhin eine modifizierte Dialysiertechnik [19] mit C^{14} -markiertem Dexamethason-Isonicotinsäureester zur Anwendung. 10 ml des zu untersuchenden Serums wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf das 5fache verdünnt und mit 1, 10, 100, 1000 μ g Cortisol bzw. 1, 10, 100, 1000 μ g Dexamethason C_{21} -freiem Alkohol bzw. 1, 10, 100, 1000 μ g HE 111 versetzt. Die Dialyse erfolgte gegen 50 ml physiologische Kochsalzlösung, der 0,2 bzw. 1,0 μ C C^{14} -markierter Dexamethason-Isonicotinsäureester zugesetzt worden war.

Aktivitätsbestimmungen von jeweils 1 ml der Umgebungslösung wurden 0, 1, 3, 6, 12, 24 und 48 h nach Versuchsbeginn vorgenommen. Nach Infrarot-Trocknung zählten wir je Probe 10^4 Impulse im Methandurchfluß-Probenwechsler mit Zeitdrucker.

Ergebnisse

Bei der Prüfung des eosinopenischen Effekts verschiedener Glucocorticoide bei Kollektiven von jeweils 10 Versuchspersonen eines nicht ausgewählten Krankengutes fanden sich folgende Ergebnisse:

Die zum Vergleich des Einflusses von Dexamethason-Isonicotinsäureester erfolgte Applikation von 20 mg Triamcinolon (9 α -Fluor-16 α -hydroxy-prednisolon) als Suppositorien führte zu einer signifikanten Abnahme des Eosinophilen-Mittelwertes nach 4 h, die Minimalwerte wurden 8 h nach der Applikation mit 38,9% des Ausgangswertes ($P < 0,001$) erreicht. Einen ähnlichen Effekt hatte HE 111 in einer Dosierung von 25 mg rectal. Wegen einer erheblichen Streuung konnte allerdings dieser Abfall statistisch nicht gesichert werden. Die Anwendung von 4 bzw. 8 mg 6-Methylprednisolon als Retardpräparat ergab einen Abfall der Eosinophilen-Werte, der 8 h nach oraler Applikation von 4 mg 57,1%, nach 8 mg 51,3% entsprach. Beide Werte ließen sich mit einem $P < 0,05$ statistisch sichern. Nach der gleichen Dosierung von 6-Methylprednisolon ohne deklarierten Retardeffekt zeigte sich eine kürzere Wirksamkeit im Eosinophilen-Test, wobei die Minimalwerte im Mittel etwas niedriger lagen als bei Retardformen. Die Inhalation von 0,125 mg und 0,8 mg HE 111 führte bei Patienten mit normaler und solchen mit pathologisch veränderter Nasenschleimhaut zu keiner statistisch gesicherten Abnahme der Eosinophilen-Werte im peripheren Blut. Nach 16-Methylenprednisolon in einer Dosierung von 12 mg als Tabletten kam es zu einem deutlichen Absinken des Eosinophilen-Mittelwertes nach 4 h auf 35,2% der Ausgangswerte. Auf Grund einer erheblichen Streuung ließen sich diese Differenzen jedoch ebenfalls nicht statistisch sichern. Die gleiche Menge des Retardpräparates zeigte einen ähnlichen zeitlichen Ablauf, wobei zumindest auf Grund des Eosinophilen-Testes kein protrahierter Effekt festgestellt werden konnte.

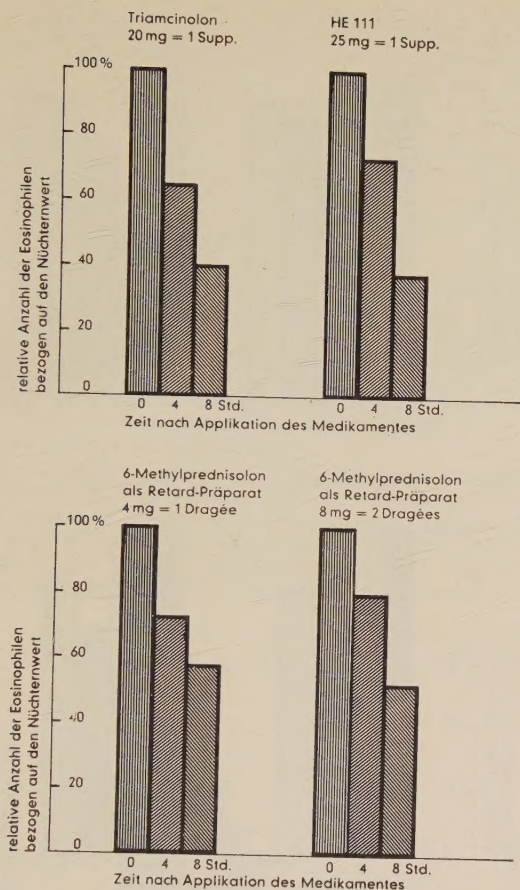


Abb. 1: Eosinopenische Wirkungen von 20 mg Triamcinolon sowie 25 mg HE 111 rectal, 4 mg und 8 mg 6 α -Methylprednisolon oral als Retardpräparat bei Kollektiven von je 10 Versuchspersonen.

In den Abb. 1 u. 2 sind die Ergebnisse der Eosinophilen-Teste vergleichend gegenübergestellt.

Zusatzversuche mit HE 111 zu Galle, Magensaft, Urin und Plasma ergaben, daß 1, 3, 6 und 24 h nach der Bebrütung bei 37° C unter Verwendung des Steigmittelgemisches CCl₄:CH₃OH = 85:15 keine neuen abtrennbaren Fraktionen festzustellen waren.

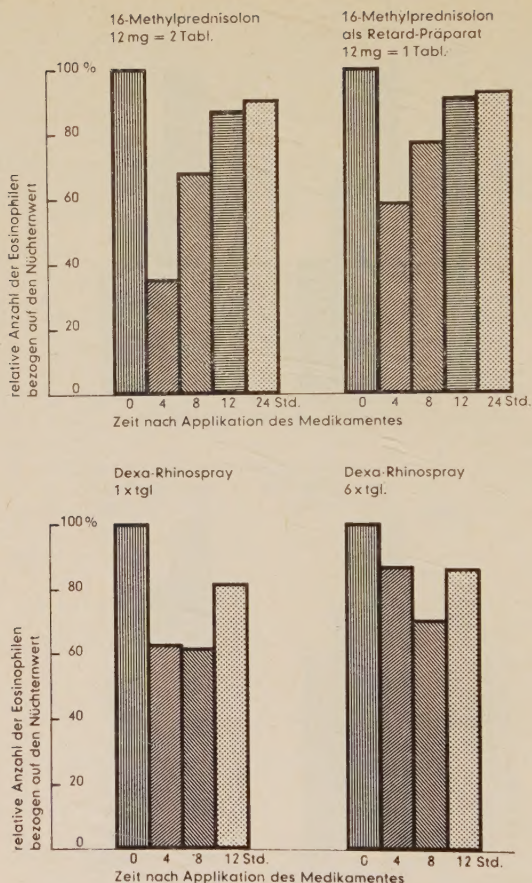


Abb. 2: Eosinopenische Effekte von 12 mg 16-Methylenprednisolon oral sowie nach ein- und mehrmaliger Anwendung des Dexamethason-Isonicotinsäureesters als Dexa-Rhinospray® bei Versuchskollektiven von je 10 Personen.

Die vergleichende dünnschichtchromatographische Auftrennung von HE 111 als Reinsubstanz und als Aerosol-Präparation führte zu folgenden Ergebnissen:

Während die Reinsubstanz, gelöst in CH_3OH bzw. $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 1 : 1$, vom Alter der Lösung abhängig, zunächst eine, nach 48 h bereits mindestens 2 Frak-

tionen ergab (vgl. Abb. 5), ließen sich im Aerosolpräparat insgesamt 7 getrennte Einzelkomponenten feststellen. Eine der beiden Fraktionen der Reinsubstanz entsprach hierbei auf Grund der R_f -Werte und des färbereichen Verhaltens dem Dexamethason-Isonicotinsäureester, die zweite dem C_{21} -freien Alkohol des Dexamethason. Von den im Aerosol-Präparat aufgetretenen Einzelkomponenten verhielt sich bei der Dünnschichtchromatographie wiederum eine wie HE 111. Die auch hierbei auftretende, dem C_{21} -freien Alkohol des Dexamethason entsprechende Fraktion war unter gleichen Bedingungen hinsichtlich der Alterung der Lösung in wesentlich geringeren Mengen als bei der chromatographischen Trennung der HE 111-Reinsubstanz nachweisbar. Inwieweit die weiteren Fraktionen des Aerosolpräparates auf galenische Zusätze zurückzuführen sind, muß offen bleiben. Resorptionsversuche ergaben ferner, daß HE 111, wenn überhaupt, dann nur in Konzentrationen von weniger als $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ im Urin ausgeschieden werden könnte.

Die Ergebnisse der dünnschichtchromatographischen Untersuchungen sind den Abb. 4–6 zu entnehmen.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, inwieweit der C^{14} -markierte Dexamethason-Isonicotinsäureester eine deutliche Transcortinbindung aufweist. Hierzu kam eine modifizierte Methode von Slaunwhite u.

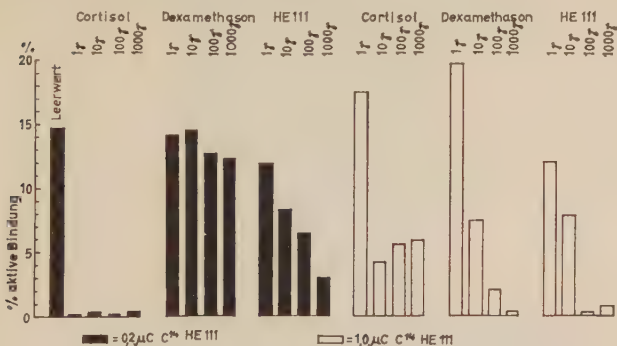


Abb. 5: Hemmung der Eiweißbindung von 0,2 bzw. 1,0 μC^{14} -Dexamethason-Isonicotinsäureester durch verschiedene Zusatzmengen an Cortisol, Dexamethason und Dexamethason-Isonicotinsäureester. Die aktive Bindung gibt jeweils den prozentualen Anteil des markierten Steroidkonjugates an, der über die normale Verteilung hinaus vom Serum aufgenommen worden ist. Die jeweils für einzelne Kontrollen entnommenen Aktivitätsmengen wurden bei der Berechnung berücksichtigt.



Abb. 4:

Spalte 1: 10 μg HE 111
aus dem Aerosolpräpa-
rat gelöst in CH_3OH .
Spalte 2: 10 μg HE 111
als Reinsubstanz, gelöst
in CH_3OH . Spalte 3:
5 μg HE 111 als Reinsub-
stanz, gelöst in CH_3OH .

Sandberg zur Anwendung [19]. Bereits die Leer-
werte, d.h. die Versuche ohne einen Zusatz nicht-
markierter Glucocorticoide, ergaben, wie aus Abb.
3 hervorgeht, keinen Anhalt für eine stärkere Bin-

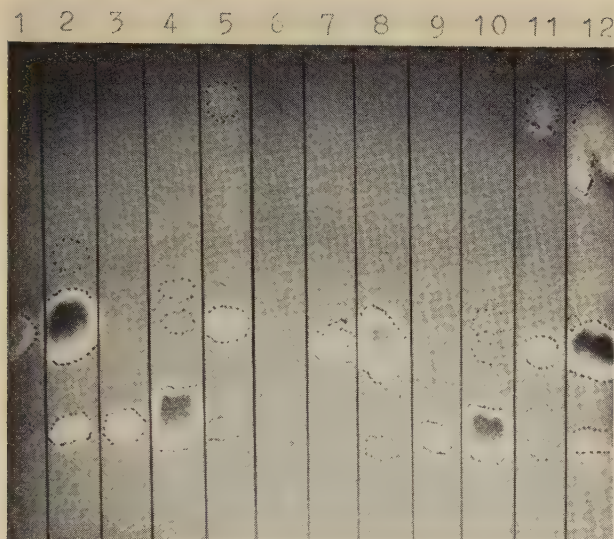


Abb. 5:

Spalte 1:	20 μg HE 111 als Reinsubstanz	} 2 Tage alte Lösung in $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CHCl}_3$ = 1 : 1
Spalte 2:	200 μg HE 111 als Reinsubstanz	
Spalte 3:	20 μg Dexamethason freier Alkohol	
Spalte 4:	200 μg Dexamethason freier Alkohol	
Spalte 5:	20 μg HE 111 aus dem Aerosolpräparat	
Spalte 6:	leer	} frisch herge- stellte Lösung in $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CHCl}_3$ = 1 : 1
Spalte 7:	20 μg HE 111 als Reinsubstanz	
Spalte 8:	200 μg HE 111 als Reinsubstanz	
Spalte 9:	20 μg Dexamethason freier Alkohol	
Spalte 10:	200 μg Dexamethason freier Alkohol	
Spalte 11:	20 μg HE 111 aus dem Aerosolpräparat	
Spalte 12:	200 μg HE 111 aus dem Aerosolpräparat	

dung des HE 111 an Serumeiweißkörper. Eine Hemmung konnte durch Cortisol, weniger durch Dexamethason C_{21} -freien Alkohol oder Dexamethason-Isonicotinsäureester selbst festgestellt werden.

Diskussion

Die inhalative Applikation von 2,5 mg Dexamethason-Isonicotinsäureester führte auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nur zu einer geringen

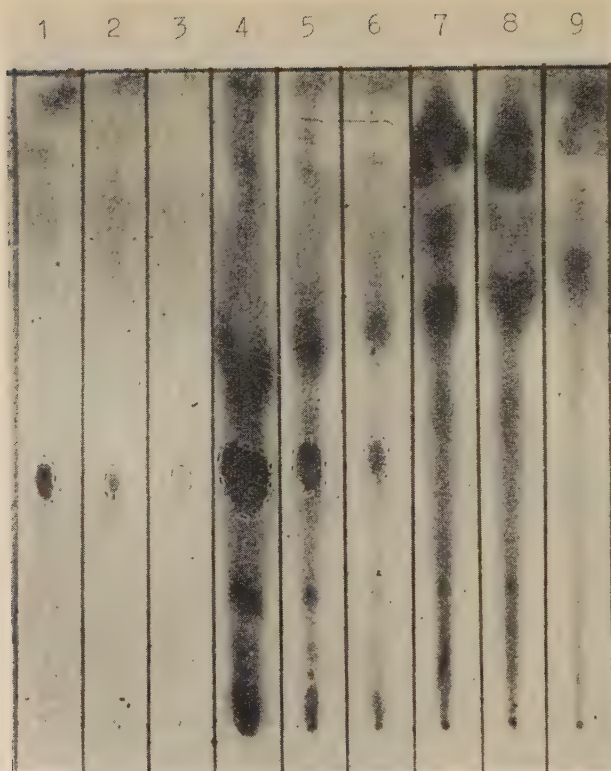


Abb. 6:

Spalte 1: 20 μg

Spalte 2: 10 μg HE 111 aus dem Aerosolpräparat in CH_3OH gelöst

Spalte 3: 5 μg

Spalte 4: } fallende Mengen Extrakt eines Harnes, dem vor
Spalte 5: } Extraktion HE 111 als Reinsubstanz zugesetzt wor-
Spalte 6: } den war.

Spalte 7: } fallende Mengen Extrakt des Harnes eines Patien-
Spalte 8: } ten, der mit 20 Spraystößen = 2,5 mg HE 111 inha-
Spalte 9: } lativ belastet worden war.

Abnahme der Eosinophilen-Mittelwerte [23], die auf Grund früherer Vergleichskontrollen an entsprechenden Kollektiven etwa den Werten nach 5 mg Prednisolon, 2 mg Paramethason oder nach 0,5 mg Dexamethason entsprachen [21, 23].

Hieraus läßt sich bereits insofern ein gewisser Schluß ziehen, als die resorbierten HE 111-Mengen relativ gering sein müssen. Im gleichen Sinne sprechen auch die Befunde nach mehrmaliger Anwendung des Inhalates. Die zum Vergleich vorgenommenen Kontrollen der rectalen Resorption von HE 111, die in ähnlichen Dosen, wie früher Tetrahydrophthalat, Phosphat und andere Ester des Dexamethasons oder C₂₁-freier Alkohol appliziert worden waren [20], ergaben einen Eosinophilen-Sturz im Mittel von 62,9%, was etwa den Ergebnissen entspricht, die wir mit schwer spaltbaren Estern, z. B. mit Dexamethason-Tetrahydrophthalat erhalten hatten. Der eosinopenische Effekt von 25 mg HE 111 rectal entsprach hierbei etwa dem von 20 mg Triamcinolon [23], oder 25–30 mg Prednison rectal [22, 24] bzw. 1 mg Dexamethason C₂₁-freier Alkohol per os [21]. Somit muß angenommen werden, daß HE 111 auch bei rectaler Anwendung, gemessen vorerst am Verhalten der Eosinophilen-Reaktion, nur in sehr geringem Ausmaß resorbiert werden kann.

Eine weitere Bestätigung dieser Befunde lieferten die dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen, wobei nach Inhalation von Mengen bis zu 2,5 mg HE 111 keine Ausscheidung der applizierten Substanz oder seiner eventuellen Metaboliten im Harn festgestellt wurde. Die untere Nachweisgrenze betrug bei diesen Versuchen 1 µg/ml bei Dexamethason-Isonicotinsäureester bzw. 0,1–0,2 µg/ml bei C₂₁-freiem Alkohol des Dexamethason. Entsprechende Vergleichskontrollen im Urin nach rectaler Gabe von immerhin 37,5 mg HE 111 haben ferner zu keinem positiven Nachweis dieses Glucocorticoids oder eines Metaboliten im Urin geführt. Auch diese Versuche würden die obigen Annahmen bestätigen.

Obwohl die Art der Veresterung zweifelsohne für die geringe Resorption bei inhalativer oder rectaler Applikation verantwortlich gemacht werden muß, bleibt noch offen, inwieweit der eosinopenische Effekt auf einer Resorption geringerer Mengen des HE 111 oder des entstandenen Dexamethason C₂₁-freien Alkohols beruht. Der resorbierte Anteil müßte dann allerdings unter der dünn-schichtchromatographischen Nachweisgrenze liegen.

Auf Grund dünn-schichtchromatographischer Vergleichskontrollen muß angenommen werden, daß der im Aerosol enthaltene Dexamethason-Isonicotinsäureester evtl. gegenüber der Reinsubstanz durch galenische Zusätze der Präparation hinsichtlich einer möglichen Verseifung oder Umesterung an Stabilität gewinnt.

Im übrigen dürften die 7 beschriebenen chromatographisch abtrennbaren Fraktionen der Aerosol-Präparation den galenischen Zusätzen entsprechen und nicht als Spaltprodukte des HE 111 aufzufassen sein.

Schließlich ergaben die Serumkontrollen im Rahmen von Versuchen zur Bestimmung der Affinität von C^{14} -markiertem Dexamethason-Isonicotinsäureester zu Transcortin nur eine geringe Eiweißbindung dieses Steroidpräparates. Es ist auf Grund der erheblichen Eiweißbindung des Cortisol [19] verständlich, daß dieses Glucocorticoid die stärkste Hemmung der C^{14} -markierten Dexamethason-Isonicotinsäureester-Bindung bewirkte, während Dexamethason und der nicht markierte Dexamethason-Isonicotinsäureester die geringsten Hemmeffekte aufwies. Damit steht zu erwarten, daß im Falle einer geringen Resorption von HE 111 bzw. Dexamethason als C_{21} -freier Alkohol auf Grund der relativ geringen Eiweißbindung ein rasche biologische Inaktivierung bzw. Elimination erfolgen müßte. Für letztere fand sich jedoch kein Anhalt.

Zusammenfassung

Es wurde geprüft, inwieweit Dexamethason-Isonicotinsäureester (HE 111) nach inhalativer und rectaler Applikation zu unterschiedlichen Effekten auf die Eosinophilen-Reaktion bei Testkollektiven eines nicht ausgewählten Patientengutes führen, ferner ob eine Resorption von Dexamethason bzw. HE 111 nach rectaler Applikation mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden kann, sowie schließlich, ob C^{14} -markierter Dexamethason-Isonicotinsäureester an Serumeiweißkörper gebunden wird und in welchen Dosen sie sich aus ihrer eventuellen Eiweißbindung durch Cortisol, Dexamethason C_{21} -freien Alkohol sowie nicht markierten Dexamethason-Isonicotinsäureester verdrängen läßt.

Während nach einfacher und mehrmaliger inhalativer Applikation (bis zu 2,5 mg Gesamtdosis) kein wesentlicher eosinophiler Effekt des Dexamethason-Rhinospray[®] festgestellt werden konnte, kam es nach rectaler Anwendung von 25 mg dieses Glucocorticoidesters zu einem statistisch nicht zu sichernden Abfall der Eosinophilen im peripheren Blut.

Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie konnten weder nach inhalativer noch nach rectaler Applikation

*) 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid 0,12 mg, Pyridin-4-carbonsäure-(dexamethason-21')-ester 0,02 mg, Neomycinsulfat 0,1 mg.

sehr hoher HE 111 Gaben meßbare Mengen dieses synthetischen Steroidesters oder eines eventuellen Stoffwechselproduktes im Urin festgestellt werden. Damit ist anzunehmen, daß HE 111 sowohl nach inhalativer als auch nach rectaler Applikation, wenn überhaupt, dann nur in sehr geringem Ausmaß resorbiert wird.

Untersuchungen mit C¹⁴-markiertem Dexamethason-Isonicotinsäureester ergaben eine gegenüber Cortisol erheblich verminderte Transcortin-Bindung. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Dexamethason C₂₁-freien Alkohol ließ sich hierbei nicht feststellen.

Summary

Experimental Investigations on the Protein Binding and the Absorption of Dexamethasone-Isonicotinic Acid Ester after Inhalation or Administration by Rectum

The author studied the following questions:

1. Will the inhalative or rectal administration of dexamethasone-isonicotinic-acid ester (HE 111) produce different effects on the eosinophilic reaction of test groups stemming from patients chosen at random?
2. Can dexamethasone or HE 111 be detected in urine, by thin-layer chromatography after its rectal administration?
3. Is C¹⁴-labelled dexamethasone-isonicotinic-acid ester bound to serum proteins?
4. What doses of cortisol, C₂₁-OH dexamethasone, and unlabelled dexamethasone-isonicotinic-acid ester are necessary to supplant them in their eventual protein binding?

No essential eosinopenic effect of Dexa-Rhinospray[®]*) could be demonstrated after single and repeated inhalation (total dose up to 2,5 mg). After administration by rectum of 25 mg of this glucocorticoid ester no statistically significant fall of eosinophils in the peripheral blood could be registered.

After the inhalation or the administration by rectum of very high doses of HE 111 no measurable quantity of that synthetic steroid ester or of any metabolite of the latter could be found in the urine. The authors conclude from these results that HE 111 administered by these two ways is not absorbed at all, or very slightly at most.

In comparative investigations carried out with C¹⁴-labelled dexamethasone-isonicotinic-acid ester and with

*) 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-imidazoline hydrochloride 0,12 mg; pyridino-4-carbonic (dexamethasone-21')-acid ester 0,02 mg; neomycinesulphate 0,1 mg.

cortisol, the former produced a considerable decrease of the transcortine-binding. The corresponding effect of alcohol devoid of C₂₁-labelled dexamethasone did not differ significantly from this result.

Literatur

- [1] Artnier, F. u. Krausch, F., Med. Welt Nr. 11, 596 (1965)
- [2] Bickerman, H. A. u. Itkin, S. E., J. Amer. med. Assoc. **184**, 555 (1965)
- [3] Brown, H. M., Lancet II/63, 147 (1965)
- [4a] Dennis, M. u. Itkin, I. H., J. Allergy **35**, 70 (1964)
- [4b] Engelhardt, G., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **13**, 588 (1965)
- [5] Helm, W. H., Lancet II/60, 601 (1960)
- [6] Herxheimer, H., Lancet II/60, 710 (1960)
- [7] Itkin, I. H., Geriatrics **18**, 696 (1963)
- [8] Kennedy, M. C. S. u. Thursby-Pelham, D. C., Lancet II/60, 816 (1960)
- [9] Langlands, J. H. M. u. McNeill, R. S., Lancet II/60, 404 (1960)
- [10] Scheiffarth, F. u. Zicha, L., Das Hypophysen-NNR-System im Lehrbuch der Allergie, Enke-Verlag Stuttgart 1965
- [11] Stahl, E., Pharmazie **11**, 633 (1956)
- [12] Stahl, E., Chemiker Ztg. **82**, 323 (1958)
- [13] Stahl, E., Arch. Pharmaz. **292**, 411 (1959)
- [14] Stahl, E., Pharm. Rdsch. **1**, Nr. 2, 1 (1959)
- [15] Stahl, E., Dünnschichtchromatographie, ein Laboratoriumshandbuch, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962
- [16] Strang, L. B. u. Knox, E. G., Lancet II/60, 550 (1960)
- [17] Taub, S. J., Geriatrics **19**, 235 (1964)
- [18] Uhde, H., Tbk.arzt **15**, 478 (1961)
- [19] Wolf, F., Zicha, L., Bergner, D., Poser, G. u. Kleyensteiber, G., 10. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol., Wien 1965, Springer-Verlag 1965, 235
- [20] Zicha, L., Scheiffarth, F. u. Grau, E., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **11**, 606 (1961)
- [21] Zicha, L., Bergner, D. u. Poser, G., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **13**, 1056 (1965)
- [22] Zicha, L. u. Nagell, I., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **14**, 998 (1964)
- [23] Zicha, L. u. Ulrich, B., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **14**, 1045 (1964)
- [24] Zicha, L., Bergner, D. u. Reiche, H. D., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **15**, 64 (1965)

Für die Verff.: Dr. F. Weist, Städtisches Krankenhaus, 857 Pegnitz (Fränkische Schweiz)

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger. Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 35,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. **Auslandsabonnements** errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 78,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 9. 12. 1932 wurde ich als Tochter des Angestellten Friedrich Sauerbrey und seiner Ehefrau Sophie, geb. Schultz, in Prenzlau geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Prenzlau von 1939 bis 1943, die Oberschule daselbst von 1943 bis 1953, ausgenommen die Zeit des Kriegsendes (Januar 1945 bis 1946). Im Juni 1953 legte ich mein Abitur ab und begann im September des gleichen Jahres in Berlin an der Humboldt-Universität mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich im Juli 1955 die ärztliche Vorprüfung. Aus gesundheitlichen Gründen (Augen-Tbc) mußte ich im 9. Semester mein Studium unterbrechen. Nach wiederholten Krankenhausaufenthalten war ich zuletzt in der Augenheilstätte Masserberg und wurde dort im Frühjahr 1961 als gebessert entlassen. Zur Fortsetzung meines Studiums ging ich nach Erlangen an die Friedrich-Alexander-Universität und beendete hier am 3. April 1964 mit der ärztlichen Prüfung das Medizinstudium.

